1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947

N° _____

THÈSE 36

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Luce, Pascale, Victorine PIN née BRUGUIÈRE

Née le 2 Janvier 1922 à Saussines (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le 16 JAN 1948 1947

CONTRIBUTION A L'ETUDE des Propriétés Physiologiques et Thérapeutiques de la Vitamine E.

Président de Thèse : M. DE GENNES, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1947. N° ____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Luce, Pascale, Victorine PIN née BRUGUIÈRE

Née le 2 Janvier 1922 à Saussines (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le 1947

CONTRIBUTION A L'ETUDE

des Propriétés Physiologiques et Thérapeutiques de la Vitamine E.

Président de Thèse : M. DE GENNES, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR

289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1947

Doyens Honoraires :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

Professeurs Honoraires :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, Roussy, Rouvière Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon

Doyen : Léon Binet, *Membre de l'Institut*
Assesseur : Jean Verne

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	Olivier (*f.f.*).
Anatomie pathologique	Leroux.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	Gastinel.
Biologie médicale	Verne.
Chimie médicale	Polonovski.
Clinique de cardiologie	Donzelot.
Cliniques chirurgicales	Brocq.
	Cadenat.
	Mondor.
	Quénu.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	Leveuf.
Clinique chirurgicale orthopédique	Mathieu.
Clinique gynécologique	Mocquot.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot.
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.).
Clinique des maladies infectieuses	Mollaret (*f.f.*).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Delay.
Clinique des maladies du système nerveux	N...
Cliniques médicales	Benard (H.).
	Chabrol.
	Harvier.
	Lian.
Clinique médicale propédeutique	P.-Vallery-Radot.
Clinique de Neuro-chirurgie	N...
Cliniques obstétricales	Lantuéjoul.
	Lévy-Solal.
	Portes.
Clinique ophtalmologique	Velter.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaitre.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Sénèque.
Clinique thérapeutique médicale	Loeper.
Clinique de la Tuberculose	Bernard (Et.).
Clinique urologique	Fey.
Embryologie	Giroud.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Alajouanine.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

	MM.
Histologie	Champy.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Besançon (Justin-).
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala.
Hygiène et médecine préventive	Joannon.
Médecine du Travail	Duvoir.
Médecine légale	Piédelièvre.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt (E.).
Pathologie chirurgicale	Petit-Dutaillis.
Pathologie exotique	Lavier.
Pathologie expérimentale et comparée	Lemaire.
Pathologie médicale	Moreau.
Pathologie et thérapeutique générales	De Gennes
Pharmacologie et matière médicale	Hazard.
Physiologie	Binet (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	Richet.
Puériculture	Lelong.
Radiologie médicale	Desgrez (Henri).
Stomatologie	Dechaume.
Physique médicale	Strohl.
Technique chirurgicale	Moulonguet.
Thérapeutique	Laroche (Guy).

Professeurs sans Chaire :

MM. Dognon (*Physique médicale*), Gaillard (*Parasitologie*), Halphen (*Oto-Rhino-Laryngologie*), Jayle M. (*Chimie médicale*), Mlle J. Lévy (*Pharmacologie*), Olivier (*Anatomie*).

II. — Agrégés en exercice

	MM.
Anatomie	Cordier. Delmas. Debeyre (*f.f.*)
Anat. pathologique	Delarue. Mlle Gauthier Villars.
Bactériologie	Bonnet. Fasquelle.
Biochimie médicale	Ettori. Schapira.
Dermato-Syphiligraphie	Degos.
Histologie	Coujard. Desclaux.
Hydrologie	Debray.
Hygiène	Boyer. Deparis.
Médecine légale	Desoille.
Neurologie	De Sèze.

	MM.
Obstétrique	Digonnet. Mayer. Sureau. Varangot.
Ophtalmologie	Offret.
Oto-rhino-laryngol.	Aubin.
Parasitologie	Brumpt, L.C.
Pathologie chirurgic.	Fevre. Hugier. Leger. Merle d'Aubigné.
Psychiatrie	Baruk.
Urologie	Couvelaire.
Pathologie chirurgic.	Padovani. Patel. Roux. Rudler. Sicard.

	MERKLEN.	Pédiatrie	LAPLANE.
	BROUET.		MARIE (Jul.).
Pathologie expérim..	CACHERA.	Pharmacologie	CHEYMOL.
	DECOURT.	Physiologie	BARGETON.
	DREYFUS (G.)		PARROT.
	FAUVERT.	Physique médicale .	DJOURNO.
	GARCIN.	Thérapeutique Agr. ch. dém.	BROUET.
Pathologie médicale.	HAMBURGER.		
	KOURILSKY.		
	LAMY.		
	LENÈGRE.		
	MARCHAL.		
	MAURIC.		
	SOULIE.		

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS
RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*),

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	AMELINE.		BARIETY.
	BASSET.		BOULIN.
	DE GAUDART D'ALLAINES.		CHEVALIER.
Cliniq. chirurgicale.			COSTE.
	F. BRENTANO.	Clinique médicale ..	DE GENNES.
	GATELLIER.		HAGUENEAU.
	MENEGAUX.		MOLLARET.
Cliniq. obstétricale .	ECALLE.		MOUQUIN.
	LACOMME.		TURPIN.
Clinique ophtalmol. .	RENARD.	Clinique O.R.L.	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

Radiologie .....LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté.	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.
Bibliothécaire en Chef..	A. HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PETIT PATRICK

A MA GRAND'MÈRE

Avec l'expression de toute ma gratitude et de mon affection.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Dans l'espoir que ce travail sera l'humble récompense, bien incomplète d'ailleurs, pour le dévouement de toute leur vie.

A MON MARI

A MA SŒUR

Avec ma plus chère affection et le souvenir ému de notre commune adolescence.

A MES BEAUX-PARENTS

Avec le témoignage de ma profonde affection.

A MON BEAU-FRÈRE

A Mademoiselle Lucie COMES

A MES PARENTS ET AMIS

A Monsieur le Professeur DE GENNES

Professeur de Pathologie et de Thérapeutiques Générales
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse. En témoignage respectueux de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur K. FÉLIX

Doyen de la Faculté de Médecine de Francfort-Mein

A Mademoiselle E. PENDL

Qui mirent à ma disposition leur laboratoire de recherches et m'aidèrent de leur expérience et de leur encouragement. Avec l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur André BOIVIN

Membre de l'Académie de Médecine

A Monsieur le Professeur Jean ROCHE

Professeur au Collège de France

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur Jean TINEL

Monsieur le Docteur Jean MOUSSOIR

Qui forma, avec tant de sollicitude, notre éducation médicale. En témoignage de notre reconnaissance et de notre affectueux attachement.

Au Docteur N. AGADJANIAN

Qui nous a toujours témoigné un grand dévouement, qu'il reçoive l'expression de notre gratitude.

Aux Docteurs BLAU et MARCERON

Qui nous prodiguèrent les moyens techniques dans l'accomplissement de notre travail, avec le témoignage de nos vifs remerciements.

A MES MAITRES DANS LES FACULTÉS DE MÉDECINE

A MES JUGES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

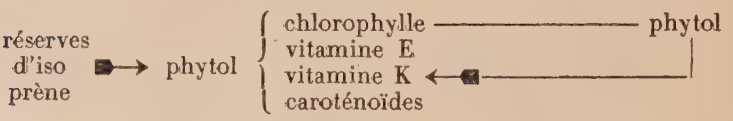
La vitamine E, « facteur liposoluble accessoire », fut découverte en 1922, à la suite des travaux de EVANS, BISHOPP, BURR et SURE ; c'est en étudiant le comportement des rates fécondées et nourries avec les vitamines A, B, C et D, que les auteurs mentionnés observent chez ces animaux d'expérience, des troubles de la reproduction, qui relèvent de la carence d'un nouveau facteur, appelé vitamine E.

En 1936, EVANS et EMERSON isolent la vitamine E de l'insaponifiable de l'huile de germe de blé. Son étude chimique devait être faite en 1937 par FERNHOLTZ, qui l'identifie comme un composé contenant un noyau condensé du type chromone ou cumarone avec chaîne latérale. En 1938, KARRER effectue la synthèse de la vitamine et distingue l'α, β et γ tocophérol.

BIOLOGIE DE LA VITAMINE E

Dans le règne végétal, la vitamine E est synthétisée à partir des phytols ; elle se trouve localisée dans les chloroplastes, à une concentration de 0,08 % par rapport au cytoplasma qui en contient 0,002. Cependant, la teneur élevée en vitamine E du germe de blé, fait admettre la possibilité d'une synthèse préalable pendant la formation des plantes.

Le métabolisme de la vitamine E s'intègre à celui des phytols, vecteur des caroténoïdes, de la vitamine K, de la chlorophylle et se définit par le schéma suivant :



Teneur en vitamine E des divers végétaux et aliments (exprimée en mmgr. par 100 gr. de matière) :

huile de germe de blé..	520	avoine	2,5
huile de germe de maïs	250	seigle	2
huile de germe de soja	120	endive	2
germe de blé	30	épinard	1,7
germe de maïs	10	farine	1,7
laitue	6	chou marin	1,7
persil	5	banane	0,6
orge	3-5	riz	0,4
graine de soja.....	3,7	pois	0,4
œuf	3	pommes de terre.....	0,1

Chez l'être humain, la teneur en vitamine E est de 0,19 mmgr. par 100 cm3 de sérum, de 0,22 chez la femme et 0,10 dans le sang fœtal d'après Varangot qui utilise la méthode de Meunier ; celle utilisée par Emmerie-Engel donne le chiffre 0,436.

Il est intéressant de noter les variations enregistrées par Varangot au cours de la grossesse :

1er mois	0,24	2e..	0,34	3e..	0,30
5e	0,28	7e..	0,25	9e..	0,23

Les recherches effectuées par Meunier sur divers tissus et glandes d'animaux ont permis d'établir la teneur en vitamine E de divers organes, notamment l'hypophyse :

L'Hypophyse de cheval en contient de 2,2 à 2,83 mmgr. pour 100 gr. d'organe frais ; celle du mouton 1,2 ; celle de la vache 1. Le muscle gastrocnémien du lapin nourri normalement, 0,48 mmgr. ; en état d'avitaminose, maintenue 4 semaines, 0,08.

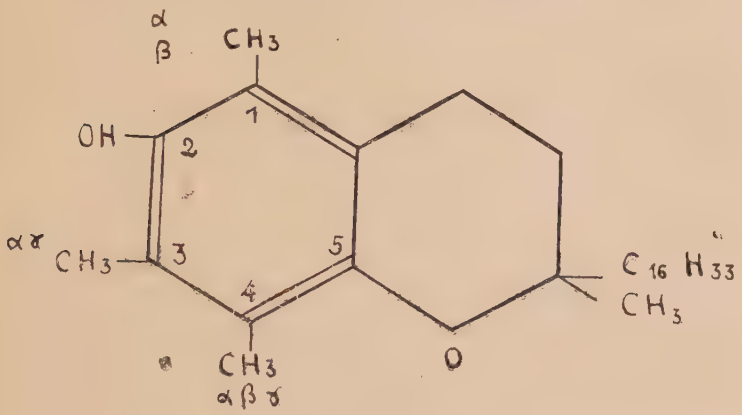
CHIMIE DE LA VITAMINE E

La vitamine E ou dl α Tocophérol comporte un noyau chromane et une chaîne latérale en C_{16} H_{33} à groupements méthyl conjugués, terminée par un carbone saturé par deux groupements méthyl. Le noyau cyclique comporte une fonction alcool tertiaire sur le carbone 2 ; des groupements méthyl placés sur des carbones différents distinguent le dl alpha tocophérol des bêta et gamma tocophérols doués d'activité vitaminique moins grande.

Les groupements méthyl placés en 1,3 et 4 définissent l'α tocophérol, ceux placés en para 1 et 4 distinguent le bêta, les groupements méthyl placés en 3,4 sélectionnent le gamma.

La vitamine E est très sensible à *l'oxydation* : Mc Collum signale notamment que sa dissolution dans l'huile d'olive la détruit de même que l'*exposition aux ultra-violets*. Les auteurs américains étudiant le pouvoir d'oxydo-réduction de la vitamine, ont constaté que dans l'organisme, l'alpha tocophérol effectuait une action *réversible* par l'élimination de l'hydrogène de son hydroxyle et aussi *ouverture* de son second noyau au niveau de l'oxygène. Le gamma tocophérol peut subir les mêmes transformations mais sans ouverture de son deuxième cycle. Par réduction prolongée, on obtient un composé *irréversible* en atteignant le terme de leurs hydroquinones, l'α tocophéryl-p-hydroquinone et le gamma tocophéryl-o-hydroquinone (sans ouverture de cycle).

Formule développée des Tocophérols :



Les tocophérols sont assez stables à la chaleur, pouvant supporter une température de 200 degrés. L'action des alcalins détruit son pouvoir vitaminique : cette réaction est encouragée par la température et la concentration croissante des alcalins, alors qu'en milieu hydrogéné et alcalinisé, cette réaction s'effectue avec moins d'efficacité. Par contre, les tocophérols sont stables vis-à-vis des acides et de la pepsine.

Les Tocophérols se différencient par l'analyse spectrale, qui a permis d'établir les coordonnées suivantes :

	Absorption maxima long. d'onde en μ	Coefficient d'absorpt. E 1 % cm.
α tocophérol....	292 (Hickman)	74,7
	294 (Emerson)	73
β tocophérol....	297	86,1
γ tocophérol....	300	89,2

DOSAGES CHIMIQUES

La plupart des méthodes procède de deux étapes ; *élimination* en premier lieu des caroténoïdes, des stérols et phospholipides à l'aide de l'*adsorption* sur une argile spéciale, Jagolite ou Floridine S., puis selon Meunier et Vinet, on étudie le pouvoir réducteur du filtrat, à l'électrophotomètre, d'une solution de chlorure ferrique. Emmerie et Engel estiment par une détermination fluorimétrique l'action du filtrat sur une solution de dipyryl additionnée de chlorure ferrique.

Il existe une méthode plus directe, celle de Karrer, qui compare au photomètre la réaction de l'acide nitrique sur le tocophérol avec une solution étalon ; il se développe une coloration rouge-vif, alors qu'avec les divers composés, tels que les caroténoïdes, il se produit une couleur jaune.

LES PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DE LA VITAMINE E

La vitamine E exerce une certaine influence sur les divers métabolismes :

1. — Action sur le Métabolisme des Lipides

La vitamine agit comme un facteur de protection des acides gras, notamment des acides linoléique, linolénique et arachidonique. Les rats privés de ces éléments présentent le syndrome de Burr et Barnes qui s'extériorise par les poils rudes, une queue squameuse, un déséquilibre hydrique et des pattes douloureuses ; la vitamine E prolonge et protège ces acides gras. Chez les animaux, elle augmente les lipides du sang et les graisses du lait.

2. — Métabolisme des glucides

La vitamine E provoque le dépôt de glycogène dans la fibre utérine. D'après Nava et Sposito, elle stimule la fonction glycogénopexique du muscle ; des expériences pratiquées par ces auteurs, à l'aide de la méthode de Lohmann, indiquent une augmentation du glycogène dans le muscle du rat, de 0,681 mmg % pour les témoins, à 0,778 pour les animaux vitaminisés. Le glycogène du foie et du muscle cardiaque n'est pas influencé.

Lié au métabolisme des glucides, l'acide phos-

phorique organique augmente seul dans le muscle vitaminisé de 68,90 mmgr. à 84,05 mmgr. %.

3. — Métabolisme des Stérols

Les résultats sont contradictoires : Adamstone signale que dans l'encéphalomalacie du poulet carencé où le taux du cholestérol est très augmenté dans le muscle et le cerveau, l'administration de vitamine E ramène le cholestérol au taux normal et équilibre le rapport esters/Cholestérol total.

Dam (1942) signale que la vitamine E n'empêche pas le dépôt de cholestérol dans l'aorte du lapin nourri à l'avoine et aux carottes additionnées de 1 % de leur poids de cholestérol. Les travaux plus récents de Bruger (1945) qui utilise des doses de cholestérol et de vitamine quatre fois supérieures, affirme que si la vitamine E favorise la fixation du cholestérol dans l'aorte, elle n'augmente pas sa teneur ni dans le sang ni dans le foie.

4. — Métabolisme de la Créatine

Les travaux de U. Butturini ont démontré que la vitamine E élimine la créatinurie physiologique quand elle est administrée à dose suffisante, soit 20 mmgr. par jour chez le rat.

Prodiguée à des animaux en état d'avitaminose A, elle maintient à la limite du taux normal, la créatinurie pathologique.

Sur les animaux en état de préavitaminose E, elle fait disparaître la créatinurie, par contre elle n'exerce aucune influence sur ce métabolisme en cas de lésions neuro-musculaires définies.

Pour éteindre cette créatinurie, il faut lui adjoindre la vitamine A ; l'auteur utilise 12.000 unités pour les rats d'un poids moyen.

La vitamine E et le coefficient respiratoire tissulaire. — A l'appareil de Warburg, le coefficient de CO_2 du muscle s'élève à 125-250%, puis revient à la normale, s'il y a perfusion avec la vitamine E.

Relations de la vitamine E avec les autres vitamines. — La vitamine E exerce une influence sur les vitamines de son groupe.

Liposolubles. — Par ses propriétés *anti-oxydantes*, elle protège la vitamine A et prolonge son action ; de plus, elle augmente sa fixation dans le foie. La vitamine A concentrée exige 0,5 % de dl-α tocophérol pour obtenir l'effet maximum de stabilisation, l'huile de poisson en exige 0,2 %. On obtient une action optima pour une dose quotidienne de vitamine A égale à 0,6 γ, en adjoignant à cette prise de 0,05 à 0,1 mmgr. de vitamine E.

La vitamine E exerce une action inhibitrice vis-à-vis de la vitamine D ; on utilise à cet effet, le test du traitement de l'épiphysite des jeunes rats : en prodiguant une dose de vitamine D 2 ou D 3 de 0,75 unité par jour, le dit traitement est efficace ; il s'avère négatif, si à ce régime on ajoute 1 mmgr. de vitamine E. Dès que le taux de cette dernière est réduit au tiers de mmgr., la calcification s'effectue. Si on augmente la quantité de vitamine D, à partir de 1 unité, l'animal réagit efficacement à toute dose de vitamine E.

Vitamines hydrosolubles. — La vitamine E augmente la concentration de la vitamine C dans les divers organes, notamment le foie de 19 à 22 % et les glandes surrénales de 22 à 66 %.

Influence des vitamines sur la vitamine E :

La vitamine C et le groupe B font régresser la créatinurie résultant de l'avitaminose E. Quant à la vitamine C et aussi le palmitate d'ascorbyle, ils prolongent l'action générale de la vitamine E.

La vitamine E et les hormones.

Elle provoque par l'anté-hypophyse (cellules basophiles) la maturation des follicules ovariens. Elle active la production et ralentit la consommation de la progestérone et de la testostérone.

Fonctions accessoires : Rôle de protection cellulaire, notamment de la muqueuse de l'estomac.

Mason signale que la vitamine E détermine l'accumulation de pigments bruns dans l'utérus. D'autres auteurs insistent sur le rôle de la vitamine dans la défense de la muqueuse bucco-pharyngée et de la dentition.

Vis-à-vis des tissus hématopoiétiques, Shute note une augmentation des plaquettes sanguines après administration de la vitamine, d'autres lui réservent des propriétés anti-anémiques (Simonnet, Randoin, Peragallo et Fiori).

Ajoutons que les dérivés de l'oxydation des Tocophérols ont les propriétés suivantes : l'α-tocopheryl-p-quinone est un bactéricide, le γ tocopheryl-o-quinone, effectue l'oxydation des carcinogè- dans l'intestin. Quant aux tocopheryl-hydroquinones, ils se comportent comme des réducteurs dans le tractus digestif.

Le mode d'action de la vitamine E s'effectue par *ses propriétés anti-oxydantes* ; c'est une des propriétés fondamentales des vitamines, comme le stigmatise Hickman : Elles régularisent les oxydations dans un milieu ambiant réactif : 1) en empêchant toute oxydation spontanée ; 2) en disposant les oxydations *exigées* ; 3) en contrôlant les produits qui ne se sont pas métabolisés dans ce cycle *enzymatique*.

La vitamine E répond à cette définition en contrôlant le métabolisme des hormones, des hydrates de carbone (par son intervention *directe* dans le mé-

tabolisme de la créatine), en protégeant des substances oxydables, vitamines A et C et acides gras, en neutralisant les oxydations des bactéries aérobies et des substances cancérigènes.

L'Avitaminose E

Elle se traduit par des troubles intéressant la sphère glandulaire, notamment hypophyse et thyroïde ; Verzaer signale dans l'avitaminose E, une hypoplasie de la thyroïde et des lésions des cellules basophiles et acidophiles de l'hypophyse.

Chez le rat, l'avitaminose se traduit par l'avortement et chez l'être humain par certains cas de stérilité.

Le système cardio-vasculaire est lésé ; on signale une perturbation de la circulation périphérique, entraînant une plus grande perméabilité capillaire. Mais les troubles fondamentaux ont été spécialement analysés par U. Butturini de Parme, qui étudie l'évolution chez le rat des lésions de la fibre musculaire aboutissant à la myocardite : jusqu'au sixième mois, il n'y a pas de lésion de la fibre musculaire ; le rythme cardiaque est un peu ralenti, de 480 pulsations-minute à 430. A partir du 9e mois, les fibres musculaires sont pâles, certaines présentent une disparition de leur structure, il n'y a pas encore de formation conjonctive cicatricielle. Au bout de douze mois, le rythme cardiaque est de 400 pulsations, de nombreuses fibro-cellules sont complètement dégénérées .Si des travées sont normales présentant un aspect homogène et hyalin, par contre les noyaux du sarcoplasme sont décolorés, ces lésions dominent dans le ventricule gauche ; tissu connectif et vaisseaux sont intacts.

Au quinzième mois, la bradycardie s'est accentuée, 340 pulsations, puis les lésions précédemment

décrites se sont étendues et il faut noter dans certaines zones, une prolifération parvi-cellulaire.

Troubles du Métabolisme Endogène :

Butturini signale que le signe le plus constant de l'avitaminose E est l'hypercréatinurie, mais celle-ci n'est pas *spécifique* et peut apparaître dans les avitaminoses A, B1, B6, PP, groupe B et C ; cette hypercréatinurie est rapidement corrigée par l'administration de vitamine E. Dans l'exemple précédent, les rats accusaient au début de l'expérience un pourcentage de créatine éliminée par rapport à la créatinine de 18 %, s'élevant à 30 % au 9e mois et atteignant 80 % au 15e mois.

Adamstone signale chez les animaux carencés en vitamine E, des bourgeonnements cellulaires, ressemblant à une tumeur maligne de la muqueuse gastrique.

Facteur de protection des épithéliums, de la fibre musculaire, et par conséquent de l'ectoderme, la carence en vitamine E entraîne des troubles nerveux à incidence musculaire, signalés dès 1937 par Evans-Burr, puis Goettsch-Pappenheimer, dont le stade précoce se traduit par des lésions dystrophiques des zones musculaires voisines des vaisseaux, accompagné d'un processus neurogène. Celui-ci s'extériorise, dans le stade avancé par des dégénérescences globales des racines rachidiennes, des faisceaux cordonaux et des cellules ganglionnaires.

L'Hypervitaminose E

Les cas sont rares : Pacini note qu'une variété d'apport de vitamines E naturelles, provoque des facteurs de malignité chez le rat. Ce qui impliquerait l'influence de cette dernière sur la formation des chromosomes.

LES PROPRIÉTÉS THÉAPEUTIQUES DE LA VITAMINE E

La vitamine E, dite « facteur de fécondité », fut utilisée en premier lieu en gynécologie. Le dl α-tocophérol se montre efficace, par contre le β tocophérol n'a que les 4/10 du pouvoir de l'α ; quant au γ, il ne présente aucune action.

Dans les dystrophies neuro-musculaires, le traitement par la vitaminothérapie est actif, notamment dans :

La Sclérose latérale amyotrophique où Lipschutz et Ringsted ont obtenu l'arrêt de la trépidation fibrillaire et la récupération de la force musculaire, en associant la vitamine E à raison de 60 mmgr. par jour aux sels biliaires. Divers auteurs ont étudié cette application du traitement dans les dystrophies musculaires progressives, dans les myotonies et le tabès, les résultats furent inégaux mais dans ces cas on a constaté l'efficacité relative de l'α tocoph., le γ se révélait effectif à des doses cinq fois supérieures au précédent, le β n'avait aucune action.

Steinberg signale des résultats intéressants obtenus dans la maladie de Dupuytren.

Les propriétés de la vitamine E protectrice des épithéliums ont été utilisés en Chirurgie, en application locale sur les blessures (travaux de Juhasz et Schaeffer).

La vitamine E possède des propriétés antitoxiques ; Butturini l'utilise dans les formes graves de la diphtérie et expose les résultats suivants :

Elle prévient et guérit les complications telles que myocardite, paralysies et polynévrites. Elle rétablit à la normale le métabolisme perturbé des chlorures, du chlore, du sodium et du potassium, du glucose. Annule la créatinurie et abaisse la créatinémie et la créatininémie augmentée au cours de cette maladie infectieuse.

La vitamine agit en renforçant le métabolisme cellulaire par son action directe sur le glycogène, ainsi que sur les lipides et les lipoïdes de la corticosurrénale. On peut administrer la vitamine naturelle ou synthétique. Son action est d'autant plus efficace qu'elle est prodiguée tôt à une dose journalière de 30 à 100 mmgrs.

Récemment, en Juin 1946, des auteurs canadiens Skelton, Shute et Vogelsang, de l'Université de Western Ontario, utilisèrent avec un certain succès les tocophérols en cardiologie, dans les infarctus du myocarde, les angines de poitrine et dans les troubles vasculaires ; c'est cette publication qui nous a fait poursuivre dans le domaine physico-chimique et thérapeutique notre étude sur cette vitamine.

Chapitre II

PARTIE EXPÉRIMENTALE

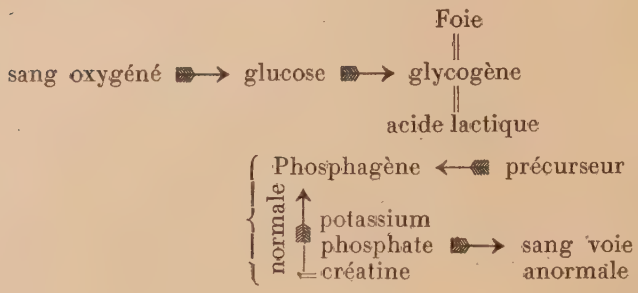
ÉTUDES CHIMIQUES SUR LE MUSCLE CARDIAQUE

La Vitamine E exerçant une influence incontestable sur la fibre striée, il convient d'étudier son influence sur les éléments chimiques qui règlent le métabolisme musculaire et notamment au sujet du cœur, muscle creux strié qui peut bénéficier de cette thérapeutique vitaminique.

Un des substrats chimiques de la contraction musculaire est la créatine. Bodansky a trouvé que le cœur gauche contenait plus de créatine que le ventricule droit ; c'est l'inverse chez le cœur fœtal. Dans les cas d'hypertension, de sclérose et de lésion du myocarde, la créatine fonctionne comme *un substitut* pour les autres transporteurs de *phosphates*. La diffusion de la créatine dans l'organisme traduit la souffrance et l'asphyxie du muscle.

La contraction musculaire procède de trois étapes : l'acide adénosine-triphosphorique par son hydrolyse *exothermique* va déterminer la réaction qui

provoque la *déphosphorylation* de la créatine (phosphagène), ce qui libère l'énergie musculaire, et ce dernier, pour se reconstituer, a recours aux réactions décomposant le glycogène. Le schéma suivant emprunté à H. Beard, rend compte de la participation des divers éléments à cette contraction.



La voie ascendante est la voie normale qui va permettre le regroupement du phosphagène, la voie descendante anormale s'extériorise par la diffusion dans le sang circulant de la créatine, des phosphates et du potassium, notamment sous l'influence de l'anoxémie. Divers auteurs ont utilisé les précurseurs et d'autres éléments pour éviter la fuite tissulaire de la créatine comme le glycocolle, seul ou associé aux extraits hépatiques et aux hormones sexuelles, l'aminophylline et la vitamine B I. A cet effet, nous étudions dans ce chapitre l'influence de la vitamine E sur les divers éléments du métabolisme musculaire.

De la contraction musculaire, retenons que l'acide phosphorique et créatine contrôlent la capacité et les limites de la contraction ; de plus, la créatine fonctionne comme *un accepteur de phosphate pendant la glycolyse*. L'adénine est l'enzyme « de la chiquenaude biologique ». Quant au glycogène, il constitue *le potentiel de réserve*.

I. — Détermination de l'Adénine, de la Créatine et de l'Acide Phosphorique dans les organes, après incubation dans la solution de Ringer

Le rat est tué d'un coup porté à la tête et décapité pour le saigner complètement. Environ 1 gramme de muscle cardiaque est finement découpé et placé sur un verre de montre sec, entouré de glace. Le muscle est transféré dans un ballon de 50 cm3, dans lequel on ajoute 5 cm3 de la solution de Ringer, qui est saturée d'oxygène sous pression et placée dans un bain-marie à 38 degrés, pendant 2 à 4 heures. On ajoute ensuite 5 cm3 d'acide sulfurique à 4 % ; un verre de montre recouvre le ballon pour empêcher l'évaporation ; on additionne deux perles de verre et quelques gouttes d'alcool octylique. Le ballon est surmonté d'un tube de verre, long de 1 mètre, large de 0 cm. 8, axé sur le col par un bouchon de caoutchouc. On a soin de maintenir une chaleur égale, à l'aide du micro-brûleur, la flamme la plus près du ballon pour imprimer aux deux perles un mouvement symétrique, l'ébullition doit être régulière de sorte que l'eau de condensation ne doit pas dépasser la moitié du tube réfrigérant. La durée de l'hydrolyse est de quatre heures à partir du temps de l'ébullition.

Précipitation des Protéines

Après refroidissement, on enlève les perles de verre et le contenu du ballon est placé dans un tube à centrifugation de 25 cm3, après avoir été lavé avec 2 cm3 d'eau distillée. Puis on fait tomber la bouillie de muscle dans 5 cm3 de Wolframate de sodium à 10 % ; on continue la même opération en ajoutant 2 cm3 d'eau distillée ; on contrôle l'acidité avec un

papier Congo, celle-ci doit être assez élevée et ne pas créer d'auréole rouge autour de la tache bleue.

On laisse reposer 5 minutes, on centrifuge ensuite pendant 10 minutes. On verse la fraction fluide dans un tube à centrifugation de 100 cm3, le précipité est lavé dans 15 cm3 d'eau distillée, auquel on ajoute 1 goutte de phénol phtaléine, on le dissout alors dans 2 cm3 d'une solution de soude, ce qui signifie la *dissolution des protéines précipitées par le Wolframate*. Avec l'utilisation de 1 gramme de tissu, on doit utiliser plus de 1 cm3 de solution de soude. On ajoute de 0,35 à 0,45 d'acide sulfurique à 25 % pour *reprécipiter* les protéines. Lavage et précipitation sont répétés deux fois. Toute la fraction fluide est rassemblée dans le tube à centrifugation dans lequel on ajoute deux gouttes de phénol phtaléine, puis est filtrée au moyen d'un appareil à filtration rapide au-dessus du tube à centrifugation de 100 cm3 et lavée. Pour empêcher la précipitation de l'acide wolframique dans la fraction fluide, il est neutralisé une solution de soude à 2 n, de telle sorte que la phénol phtaléine ajoutée demeure décolorée. On corrige le Ph avec l'acide acétique. On remplit le ballon à 100 cm3, c'est cette fraction fluide qui contient *les Purines.*

Détermination des Purines

On utilise 30 cm3 prélevés sur les 100 cm3 pour la détermination des Purines totales.

Ils sont versés dans un ballon, au long col, de 500 cm3 et alcalinisés avec 0,2 cm3 de NaOH à 2 n. Le ballon est fermé par un robinet de caoutchouc à 3 orifices ; l'un conduit à un tube capillaire, le deuxième à une pompe à eau, la troisième dérivation comporte un robinet de verre pour accentuer le vide. On distille pendant 10 minutes à 45 degrés

pour éliminer l'ammoniac, on arrête l'opération et l'on penche le ballon de telle sorte que le tube capillaire ne peut plus immerger et on suspend le vide.

On verse le contenu dans un Becher de 200 cm3, on ajoute 1 cm3 d'acide acétique, 0,3 gr. d'acétate de soude, 5 gouttes d'alcool octylique secondaire et une perle de verre ; on obture à l'aide d'un verre de montre et on chauffe à ébullition. Ensuite, on additionne 1 cm3 de la solution de bisulfite à 40 %, on précipite à l'aide de la solution à 1 % d'acétate de cuivre ; on poursuit l'ébullition pendant 3 minutes pour 20 à 30 cm3 de liquide. On laisse déposer pendant deux heures, on retire alors les perles de verre et on verse le contenu dans un tube à centrifugation de 50 cm3 ; on centrifuge pendant 15 minutes ; on agite le précipité avec 30 à 40 cm3 d'acide acétique à 1 % dont 1 litre contient environ 4 cm3 d'une solution de sulfate de cuivre normale. Centrifuger 15 minutes et répéter deux fois le lavage du précipité, centrifuger le tout quatre fois.

C'est alors que le précipité est placé dans le micro-Kjeldahl, rempli d'eau distillée. On verse dans le tube de centrifugation 1 cm3 d'acide sulfurique concentré, 1 goutte d'eau oxygénée à 30 % que l'on verse ensuite dans le même ballon.

Détermination de l'Azote

30 cm3 sont prélevés de la fraction des 100 cm3 de la partie fluide auxquels on ajoute 30 cm3 d'acide chlorhydrique normal, on porte à ébullition ; on verse encore goutte à goutte d'une solution de permanganate décinormale, jusqu'à disparition de la coloration qui se change en jaune par addition d'une nouvelle goutte de permanganate, ce qui marque la *fin de l'oxydation* de la *guanine*. On laisse refroidir puis on pratique la détermination des Purines.

Détermination de la Créatine

0,5 à 1 gr. de muscle subissent la même préparation décrite lors de la détermination des Purines. On le place d'abord dans la solution de Ringer oxygénée, puis dans un bain-marie maintenu à 38 degrés de deux à quatre heures ; l'ensemble est installé dans un appareil qui assure une agitation constante. On ajoute à cette mixture 5 cm3 d'une solution d'acide trichloracétique à 5 % qui contient de l'acide chlorhydrique à 3 %.

Ensuite, on place cette bouillie de muscle dans un mortier d'agate avec 2 à 3 grammes de sable de quartz que l'on broye. Avec une solution de chlorure de sodium à 1 %, on lave tous les ustensiles utilisés, ce liquide de lavage est filtré et le filtrat est ajouté au broyat de muscle. On peut laver l'ensemble avec la même solution saline pour que le filtrat total mesure 25 cm3.

On le répartit en deux ampoules de 2 à 3 centimètres de diamètre, en verre d'Iéna ; dans l'un, on place 5 cm3 et dans l'autre 10 cm3, puis celles-ci sont scellées à la chaleur. On les porte au bain-marie à 100 *degrés*, *pendant cinq heures*, pour transformer la créatine formée en créatinine.

Les ampoules seront refroidies, on ajoute pour neutraliser 2,5 cm3 d'une solution de soude normale et du rouge de méthyle. On place cette solution dans un ballon de 100 cm3 rempli à la marque. On mélange 20 cm3 d'acide picrique à 1 % et 5 cm3 de lessive de soude. Après 10 minutes, on compare cette solution à une solution témoin dans le colorimètre d'Autenrieth.

Solution de Comparaison

On pèse 50 mmgr. de créatine que l'on dilue dans 5 cm3 de la solution de Ringer, on ajoute 5

cm3 d'acide trichoracétique qui contient de l'acide chorhydrique à 3 %. On place le mélange dans un ballon de 25 cm3 que l'on remplit à la marque avec de l'acide chorhydrique à 1 %. On en prélève 5 cm3 que l'on verse dans une ampoule scellée, faite d'un verre épais, que l'on porte au bain-marie à 120 degrés pendant 3 heures ; une fois ouverte, on lui ajoute du rouge de méthyle et on neutralise avec une solution de soude normale. On porte le mélange dans un ballon de 100 cm3 que l'on complète à la marque. On prélève 20 cm3 que l'on mélange avec 15 cm3 d'une solution d'acide picrique à 1,2 % te avec 5 cm3 d'une solution de soude. Après 10 minutes, la solution témoin est obtenue, on la porte au colorimètre de AUTENRIETH.

Lors de l'addition à la solution de RINGER de vitamine E, soit sous la forme d'huile de germe de blé, soit sous la forme d'Ephynal pulvérisé, on doit surveiller le Ph en ajoutant éventuellement un phosphate-tampon. Le Ph optimum pour la formation de créatine est de 6,6-7.

Résultats

Variations de la teneur en Créatine du muscle cardiaque en fonction de la concentration de la vitamine E dans la solution de RINGER.

A) Concentration faible de vitamine E (sous forme de α-tocophérol synthétique).

TAUX DE CREATINE DANS LE MUSCLE
en mmgr. par 100 gr. de tissus

concentration en mmgr. de la vitamine par 50 cm3 de solution de Ringer ➡	0	2	3	5
	169	205	224	198,5
	157	180,5	220	131
	154	175,6		
		172		
		160		

B) Forte concentration de vitamine E.

Poids des organes en mmgr.	Concentration en vitamine E	Créatine	Coefficient créatinique
502,8	0	213	42
455,8	0	230	50
389	0	264	68
243,2	30	298	120
218	30	378	173
	En sol. huileuse		
401	30	276	61
431	60	255	59

Nota. — Le coefficient créatinique représente la quantité de créatine dosée en mmgr. par rapport au poids de l'organe rapporté à 100 gr.

A la faveur de ces résultats, on constate dans la série où la vitamine E est utilisée avec une faible concentration, un point optima pour la formation de créatine, 3 mmgr. de vitamine E. Dans l'autre série, l'adjonction de vitamine E au liquide de perfusion provoque une concentration de créatine dans le muscle : le coefficient précité passe de 68 à 120-173. Par contre, la vitamine prodiguée en émulsion huileuse ne provoque aucune variation sensible, quelle que soit sa quantité.

Résultats obtenus lors de la détermination des Purines

L'expérimentation est la même que celle qui a été décrite précédemment.

I. — Cœurs témoins :

N° 1. — Poids : 355,2 mmgrs.
N total : 2,85 %
Purines : 0,110 %
Quotient des Purines : 4,06 %

N° 2. — Poids : 484 mmgrs.
N total : 2,93 %
Purines : 0,124 %
Quotient des Purines : 4,23 %

N° 6. — Poids : 329,8 mmgrs.
N total : 2,58 %
Purines : 0,093 %
Quotient des Purines : 3,61 %

II. — Cœurs soumis à l'action de la Vitamine E:

N° 3. — Poids : 270 mmgrs.
N total : 3,42 %
Purines : 0,072 %
Quotient des Purines : 2,1 %
Soumis à l'action de 30 mmgr. de vitamine E.

N° 4. — Poids : 352 mmgrs.
N total : 3,20 %
Purines : 0,119 %
Quotient des Purines : 3,72 %
Soumis à l'action de 30 mmgr. de vitamine E.

N° 5. — Poids : 625 mmgrs.
N total : 2,86 %
Purines : 0,0595 %
Quotient des Purines : 2,05%
Soumis à l'action de 60 mmgr. de vitamine E.

LA VITAMINE E ET LE FOIE

1. — La Créatinopexie hépatique sous l'influence de la vitamine E (dl α Tocophérol)

Les expériences ont étudié les variations du taux de créatine totale dans le foie de rats soumis à un régime normal et sur l'organe de rats nourris aux céréales (avoine), c'est-à-dire ingérant 3 mmgr. de vitamine E naturelle par 100 gr. de céréale. Le foie de ces animaux étaient soumis en sus, dans la solution de Locke-Ringer, à une concentration variable en vitamine E ; les résultats furent les suivants :

Résultats moyens :

Foies normaux	Foies soumis à l'action de la vitamine E 3 mmgr (par 50 cm3)	5 mmgr.
48,3	52,3	55
Résultats globaux		
51,3	66,6	57,5
48,6	51,5	54
45,1	50,4	53,5
	40,8	

II. — La vitamine E, son influence sur le taux de prothrombine

Un agent anti-coagulant agissant sélectivement sur le taux de prothrombine, le dicumarol ou 33' bis 4 hydroxycoumarine fut utilisé pour observer l'action de la vitamine E vis-à-vis de l'hypoprothrombinémie provoquée selon le test de Russell H. (US Navy).

La méthode pratiquée pour déterminer le taux de prothrombine fut celle de Fiechter, *extemporanée*, opérant sur le sang *total*, celui-ci est recueilli dans une pipette à raison de 9 parties de sang pour une partie d'oxalate de sodium, représentant une concentration de 1,34 gr. pour 100 cm3, on lui ajoute 0,1 cm3 d'une suspension de thrombokinase et la même quantité d'une solution de chlorure de calcium contenant 0,548 gr. par 100 cm3. Il se forme un coagulum stimulé par un fil de platine ; on apprécie à l'aide d'un chronomètre le temps nécessaire à la formation du caillot ; celui-ci mesure le temps de prothrombine. La réaction s'effectue dans un verre de montre baignant dans l'eau maintenue à température constante 37 *degrés*.

L'animal d'expérience est le lapin ; la dose de dicumarol administrée oralement est de 5 mmgr. par kilogramme. La dose globale de vitamine E consommée pendant l'observation est de 15 mmgr. injectable le premier jour, le deuxième jour 25 mmgr. par voie buccale, le régime alimentaire consistant en orge et avoine contient une dose de vitamine naturelle égale à 12 mmgr. 1, soit au total 52 mmgr. 1.

Le tableau ci-joint rend compte des résultats obtenus en comparaison avec les épreuves au dicumarol seul :

L'expérience n° 1 étudie l'action de l'agent hémorragique seul à une dose de 1 mmgr. 5 par kilog.

L'expérience n° 2 concrète la même action à une dose égale à 1 mmgr. par kilog.

L'expérience n° 3 extériorise la réaction du dicumarol et du dl α tocophérol (agent hémorragipare 5 mmgr. par kilog. Vitamine E 30 mmgr. par kilog.

	Temps de Prothrombine (secondes)		
Jours	N° 1	N° 2	N° 3
1.....	7	7	7,
2.....	12,5	14	16
3.....	19	19	20
4.....	12	17	15,5
5.....	10	7	12
6.....	7		7

III. — La vitamine E et la vitamine K

A la faveur des expérimentations précédentes, on pouvait rapprocher dans une certaine mesure l'action de la vitamine E de celle de la vitamine K sur le taux de la prothrombine, d'autant plus que du point de vue chimique, elles possèdent toutes deux un noyau phénanthrène.

De nos observations, il résulte que l'action de la vitamine K est nettement plus efficace ; elle agit sur le foie probablement en catalysant la formation de la prothrombine, alors que la seconde agit plutôt comme un facteur de protection glandulaire, dans le processus de détoxication comme le signalent les travaux préliminaires de Schwarz de Heidelberg.

L'action optima de la vitamine K s'effectue seulement dans la proportion de deux molécules de vitamine K pour une molécule de l'agent hémorragique et selon les tableaux ci-dessus qui indiquent une réaction immédiate, alors que la vitamine E agit plus lentement et dans la proportion de 5 molécules de vitamine E pour 1 molécule de Dicumarol.

Jours	Temps de Prothrombine (secondes) Dicumarol seul	Dicumarol + Vitamine K (2 Mol.)
1.....	7	7
2.....	13	12,5
3.....	18	11
4.....	15	12
5.....	12,5	9
6.....	7	7

Il est intéressant de signaler l'existence d'un syndrome relevant de la vitaminothérapie, provoqué chez des souris par le dérivé immédiat du dl α Tocophérol, l'α tocopherolquinone, dont les symptômes peuvent être améliorés rapidement par l'administration de vitamine K 1, à raison de 0,02 mmgr. par jour, la vitamine E étant inactive dans ce cas. Il s'agit du syndrôme observé par Campbell chez ces animaux et qui s'extériorise par des hémorragies vaginales et l'avortement des dernières semaines, avec un taux de prothrombinémie presque normal.

Chapitre III

VITAMINE EN THERAPEUTIQUE CARDIO-VASCULAIRE

Butturini, en 1942, dans les cas de myocardites post-infectieuses; Shute et Vogelsang en 1946, dans divers symptômes à type d'angine de poitrine et d'infarctus ont renouvelé la thérapeutique de ces affections à l'aide des Tocophérols. Nous avons eu l'occasion d'étudier les traitements préconisés par ces auteurs, nous en développons les résultats dans le présent chapitre.

Observation N° 1

M. E. E..., âgé de 46 ans, exerçant la profession de tailleur, se plaint depuis quelques années de crises sporadiques qui l'obligent à interrompre son travail momentanément; elles sont constituées par des douleurs violentes irradiant aux avant-bras, donnant l'impression d'un phénomène de strangulation. Ces crises espacées au début se sont renouvelées à la suite d'un séjour dans un camp de concentration, pour devenir parfois subintrantes et sollicitées par un effort minime.

Les antécédents ne révèlent pas d'affections cardiaques antérieures.

A l'examen, les bruits du cœur sont normaux; la tension artérielle (bras droit) indique un pincement de la différentielle 13,2-11. L'électrocardiogramme au repos, indique en D2 l'effacement de l'onde P et décalage de ST. Le complexe QR présente une encoche apicale. Pratiqué à nouveau, après un effort. Réapparition en D2 de l'onde P, sous forme de deux ondes. En D3, R en plateau et disparition de T.

Les examens chimiques et biologiques montrent un BW négatif. Une calcémie à 0,107, une cholestérolémie totale à 1,70.

Le sujet fut soumis au traitement suivant pendant 20 jours: ingestion de 50 mmgr. de Vitamine E synthétique sous forme de comprimé. La tension artérielle au bout de 15 jours se stabilisa à 12,9. Une amélioration sensible se manifesta, les crises devinrent assez rares. Le malade put accomplir des marches longues, 15 kilomètres, alors que, naguère, il lui était impossible de parcourir deux kilomètres sans crise. Mis en observation depuis deux mois, avec une cure mensuelle de 150 mmgr. de vitamine E, soit 10 mmgr. pendant quinze jours, il consolide son amélioration. Son électrocardiogramme, effectué après un mois de traitement, signale un complexe ventriculaire gauche amélioré.

Observation N° 2 (Dr Paul Pin et L. Pin)

La jeune S. M..., née le 7 octobre 1944, contracte la coqueluche le 10 juin 1947, qui s'identifie à une forme grave avec quintes subintrantes, entraînant des vomissements incoercifs, de l'anorexie, une fonte musculaire, un état de nervosité et des troubles diarrhéiques.

Le 26 juillet 1947, la fièvre atteint 39 degrés (température rectale), s'y maintient en plateau, pour atteindre 39°5 le 29, avec apparition de râles à la base des poumons et d'une amygdalite. Malgré un traitement à la Pénicilline (300.000 unités), la température persiste, la nervosité s'accentue; la jeune malade est cyanosée; le 30, elle accuse une douleur violente localisée à l'épaule gauche et diffusée à l'abdomen. Examinée à cette date, elle présente une tachycardie avec un rythme pendulaire et un pouls dépressif battant à 110-120 à la minute. La jeune S. M... est soumise à un traitement vitaminé le 1er août sans autre médication associée: les quatre premiers jours, la dose ingérée mélangée aux aliments est de 40 ctgrs de dl α tocophérol prodie, puis 30 ctgrs pendant trois jours que l'on prolonge par une dose d'entretien de 20 ctgrs jusqu'au dixième jour.

Le 5, l'enfant est moins nerveux et pratique ses jeux habituels; l'anorexie a cédé. Après un dernier clocher à 38° le 2, la température oscille maintenant entre 37° et 36°8. Du point de vue cardiaque, notons dès cette date (soit après l'ingestion de 160 ctgrs de vitamine E) que les deux bruits cardiaques commencent à se dissocier par leur tonalité ; le pouls est voisin de 100. Cette amélioration se confirme le 7: pouls à 90 et les bruits du cœur sont redevenus normaux. Le 9, le rythme est de 82 pulsations à la minute.

Observation N° 3

La jeune M. M..., née le 14 janvier 1946, a commencé son insuffisance cardiaque par un épisode pulmonaire aigu, une broncho-pneumonie, vers le milieu de mars 1947, avec angine, qui fut traitée par la Pénicilline sodique (1 million d'uni-

tés). Comme antécédents, à l'âge de quatre mois, diarrhée toxique, suivie de furonculose, impétigo et de nombreuses bronchites. Pendant le mois de juillet 1947, amaigrissement progressif. Le 7 août, nous trouvons un enfant nerveux, cyanosé, amaigri, dyspnéique, subfébrile, présentant de l'insomnie et de l'inappétence. L'examen des poumons est négatif, ainsi que celui des autres appareils. L'auscultation révèle une arythmie, procédant de trois cycles: deux cycles couplés quadrigéminés suivis de neuf révolutions cardiaques normales terminées par une extra-systole et repos compensateur, la plupart d'entre elles est imperceptible au pouls qui bat à 110.

Le 8, l'enfant est soumis au traitement vitaminé à raison de 30 ctgrs par jour pendant 10 jours avec une dose d'entretien ultérieure de 5 ctgrs. On lui associe pendant trois jours de l'uroformine 0,50 pro die.

Le 12, le caractère de la jeune M. M... s'améliore, l'inappétence a disparu, les signes généraux sont satisfaisants, mais le rythme cardiaque décrit ci-dessus demeure. Le 21, le pouls est presque normal; le rythme précédent a disparu, cependant note-t-on d'une manière irrégulière, l'apparition d'une extra systole, après une centaine de révolutions cardiaques normales.

Observation N° 4

Le malade M. G..., âgé de 55 ans, a présenté une hémiplégie due à une hypertension élevée 24/13 en novembre 1944, a pu recouvrer l'usage de ses membres en trois mois à l'aide de l'acétylcholine associée aux toni-cardiaques.

Au début de 1945, de son accident primitif, ne subsistent qu'une maladresse des doigts de la

main droite et une dysarthrie sporadique. De 1945 à mars 1947, la tension artérielle du sujet se maintient à 22/12. L'agilité des doigts autrefois paralysés, sans être semblable à celle de la main saine, s'améliore, puis se stabilise; la parole seule est gênée après une longue conversation. Les examens pratiqués indiquent un taux d'urée normal dans le sang. Pendant cette période, le traitement consistait en cure d'iode, d'adonis vernalis, de préparations soufrées et de sédatifs divers.

Au cours du printemps 1947, M. G... bénéficie de la vitaminothérapie A (10 piqûres à 40.000 unités chacune) et de α-Tocophérol, soit synthétique, soit extrait d'une huile de germe de blé 30 à 50 mmgrs par jour. Le patient s'exprime d'une façon normale, même après avoir longtemps parlé, ressent un certain bien-être et sa tension se stabilise à 20/11. Se croyant guéri, il se livre à des exercices très durs et dans la journée du 17 juin 1947, grimpe sur un toit où, sous un soleil de plomb, il exécute diverses réparations pendant trois heures. La même nuit éclate une violente crise d'angor avec nausées, élévation de la température et effondrement tensionnel à 13/9. Mis au lit pendant un mois, est traité à la trinitrine, extraits d'artichauts, aminophylline et strophantus, mais continue à présenter des angoisses. Se lève fin juillet; sa tension est alors 17/11, le pouls à 92. Il peut se procurer à ce moment de l'α-Tocophérol et en use largement 10 *ctgrs* par jour. Les progrès sont rapides, disparition des angoisses, sensation de mieux, il est en état de partir se reposer à la campagne. On prescrit alors de l'ail, les toni-cardiaques sont continués. Revu en septembre, se sent toujours bien, a repris ses travaux. Sa tension est de 19/11, son pouls de 72. Ne prend plus de médicaments.

Observation N° 5 (Dr Agadjanian N. et L. Pin)

Il s'agit d'une malade, Mme P..., âgée de 75 ans, souffrant depuis de longues années de diabète régi depuis 1939 par une ingestion de 90 grs d'hydrate de carbone et 30 unités d'Insuline protamine zinc quotidiennes. Glycosurie nulle; glycémie : après avoir atteint 3 grs 50, a été stabilisée à 1,50 gr. environ. D'autre part, cette malade présente une pyélite droite, avec de nombreux épisodes aigus (pyurie constante).

En juillet 1946, l'état physique révèle: cœur, souffle systolique de la base. Pouls 72, tension artérielle 19/9. L'examen des fonds d'œil montre l'existence d'une rétinite diabétique typique. La vue est mauvaise, Mme P... ne peut plus lire, ne distingue les visages que de près, s'alimente seule difficilement.

Poumons: des râles hypostatiques sont nettement perçus aux bases. Foie: nette sensibilité vésiculaire. Urée sanguine, 0 gr. 64. La patiente se déplace péniblement en raison d'une spondylite rhumatismale prononcée.

Le 26 août 1946, alors que rien ne le laissait prévoir, la malade ressent un frisson violent, la température monte à 40 degrés, des douleurs lombaires et abdominales annoncent une crise colibacillaire, qui se complique dans la journée du 27 août par l'installation d'une hémiplégie droite totale avec Babinsky et clonus. La patiente entre dans le coma avec un pouls à 132, une tension artérielle à 23/12.

Un traitement désinfectant urinaire, papaveriné et toni-cardiaque est instauré avec renforcement de la thérapeutique insulinique et adjonction de vitamine B. La fièvre baisse dans les jours suivants, mais l'état comateux persiste pendant 8 jours. La

restitution des mouvements s'opère en 6 semaines et la paralysie de la face rétrocède en 2 mois. Mais l'état oculaire s'aggrave, la patiente ne voit et ne reconnaît les siens que penchés sur son lit. Ne peut manger, ni s'habiller seule.

En Novembre 1946, la tension est de 22/12, la malade est soumise au traitement vitaminique A (40.000 unités tous les 2 jours), au total 8 injections, on lui associe le Dl A Tocophérol, per os, 50 mmgr. par jour. Les piqûres sont remplacées par des gouttes titrant au total 40.000 unités par jour. Malgré les nombreuses difficultés à se procurer la vitamine E en quantité adéquate, on réussit à maintenir la dose quotidienne entre 30 et 50 mmgr. à l'aide de produits huileux ou synthétiques sous forme de comprimés. Toni-cardiaques et désinfectants urinaires sont toujours prescrits.

Le 29-9-1947, l'examen de la malade montre qu'il n'existe aucune atteinte pyramidale ni séquelles d'hémiplégie. Le cœur présente toujours un souffle systolique mais la tension artérielle est de 17/9, le pouls 72. L'urée sanguine est de 0,35. L'état oculaire s'est amélioré. Mme P.... peut s'habiller, et manger sans aide, elle reconnaît sur-le-champ ses visiteurs et surtout arrive à écrire de façon presque normale, les lignes se suivent bien, les mots ne sautent pas les uns sur les autres, ni ne dévient. La lecture reste possible mais pénible. L'état rénal demeure sans changement (pyurie).

Ainsi, à la faveur de ces observations qui ont été précédées par les études de Butturini, de E.V. Shute et W.-E. Shute, Vogelsang et Skelton et en France par N. Agadjanian, nous pouvons affirmer les propriétés curatives du Dl A-Tocophérol ou vitamine E dont les activités thérapeutiques s'exercent dans les cas de myocardites post-infectieuses, dans

l'hypertension, dans le cœur rhumatismal, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde récent ou ancien. Sa complète inocuité permet de l'utiliser commodément en pédiâtrie, comme nous l'avons pratiqué.

Du point de vue de la posologie, les auteurs américains dont les ressources en A-Tocophérol sont abondantes, utilisent des doses élevées et selon les modalités suivantes :

1) Dans l'infarctus :
   a) aigu, 300 mmgr. par jour ;
   b) ancien, avec coronarite, 300 mmgr. si la pression systolique est inférieure à 18. Sinon, 200 mmgr. ;
2) Dans le Rhumatisme cardiaque aigu, 300 mmgr. par jour ;
3) Cœur Rhumatismal chronique : 100 mmgr. par jour ;
4) Angine de poitrine : si la tension artérielle est inférieure à 18, 200 à 300 mmgr. par jour, sinon 150 pendant trois semaines ;
5) Hypertension de 100 à 150 mmgr. par cure de trois semaines.

Les doses françaises, plus modestes, utilisent des doses maxima de 150 à 200 mmgr. dans les cas aigus ; dans les cas chroniques de 20 à 30 mmgr. par jour ; en pédiâtrie, on peut utiliser, de 1 à 5 ans, de 30 à 50 mmgr. par jour dans les accidents aigus.

Ainsi peut-on dire, à la faveur de ces expériences, que la définition d'Hopkins sur les vitamines « facteurs indispensables » peut être élargie ; on doit les concevoir en sus comme des facteurs thérapeutiques utilisables en dehors du traitement de leur avitaminose spécifique.

COMMENTAIRES

Nous n'envisageons ici que des considérations concernant les résultats chimiques et cliniques attribués aux Tocophérols.

Toutefois, après avoir étudié les diverses fonctions de la Vitamine E, il nous paraît difficile du point de vue physiologique de soutenir l'opinion de VERZAER, qui la considère comme une pré-hormone anté-hypophysaire. Il est vraisemblable que la vitamine E possède un métabolisme propre, vérifié indirectement par la créatine (Cf. Travaux de BUTTURINI), influencé par l'anté-hypophyse notamment dans sa diffusion et la distribution des réserves de Tocophérol de l'organisme (muscle, hypophyse) vers la grande circulation. Des études en cours préciseront ultérieurement les données de cette hypothèse.

Les expériences de biochimie concernant l'influence de la vitamine E sur la créatine du muscle cardiaque, constatent une augmentation sensible du taux de cette dernière ; les chiffres indiqués représentent d'une part, un arrêt de la fuite de la créatine tissulaire dans le milieu ambiant après traumatisme des tissus mais aussi une formation nouvelle de créatine.

Dans la sphère hépatique, les hautes doses utilisées en comparaison de celles employées avec la vitamine K semblent indiquer que le Tocophérol agit comme un facteur de protection cellulaire et

de détoxication, alors que la vitamine K semblerait activer la formation de prothrombine.

Parmi les observations cliniques des affections cardiaques relevant de la vitaminothérapie E, note-t-on leur diversité nosographique, il semble cependant que l'on puisse en trouver une justification : certains auteurs, tel Mackensie, considèrent la crise angineuse comme la manifestation de troubles musculaires avec ischémie qui entraîne l'asphyxie de la fibre cardiaque avec ses perturbation biochimiques. Les symptômes de la myocardite extériorisent la souffrance du myocarde intoxiqué. Ainsi se trouve justifié l'emploi de la vitamine E « hormone musculaire », catalyseur de la contraction cardiaque, régulateur de la créatine et par conséquent du régime énergétique musculaire.

CONCLUSIONS

I. — En dehors de son intérêt obstétrical mis en évidence antérieurement, la vitamine E ou *dl a Tocophérol*, joue un rôle important en biochimie :

Elle agit comme un facteur de protection des acides gras.

Stimule la fonction glycogénopexique du muscle strié.

Domine le métabolisme de la créatine dont l'étude est liée à l'avitaminose E, qui se traduit par une hypercréatinurie, par des troubles cardiaques avec bradycardie et dégénérescence du myocarde accompagnée de formation cicatricielle conjonctive.

On note son action à l'égard des vitamines liposolubles : par ses propriétés anti-oxydantes, elle soutient le métabolisme de la vitamine A, mais se comporte comme un antagoniste de la vitamine D. Elle facilite la fixation dans les organes de la vitamine C hydrosoluble.

II. — Dans la partie expérimentale, nous étudions les variations de certains éléments fondamentaux de la contraction musculaire, sous l'influence de la vitamine :

Le taux des Purines musculaires n'est pas sensiblement modifié, par l'action de la vitamine, par contre, la créatine est très augmentée à des concentrations variables.

Nos recherches ont montré que la fonction créatinopexique du foie était plus développée sous l'ac-

tion de l'a Tocophérol et que, utilisée à haute dose, la vitamine E pouvait limiter l'hypoprothrombinémie provoquée par un agent hémorragique.

III. — Ce chapitre constitue la partie pragmatique de l'exposé qui souligne les propriétés toni-cardiaques de la Vitamine E, enzyme de la contraction musculaire et expose ses applications thérapeutiques dans les angines de poitrine, les infarctus, les myocardites post-infectieuses, dont nous présentons quelques observations cliniques.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen, l'Assesseur,
VERNE.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
DE GENNES.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris,
J. CABANNES.

BIBLIOGRAPHIE

Adamstone (F.B.). — Arch. of Pathology. 1941 31 722-730.

Agadjanian (N.). — Journal de Médecine de Paris. N° 4, Avril 1947, p. 57. Sur la Vitaminothérapie A et E des syndromes vasculaires.

— Journal de médecine de Paris. Août 1947. A propos du traitement de l'hypertension artérielle.

Alburn et Myers. — Journal of Biological Chemistry. 1939, 131, p. 713.

Azerad et Lecomte. — Encyclopédie médico-chirurgicale. Les Glandes endocrines. 100001-d.

Barrie. — Lancet 1937, 11, 251.

Beard. — Annual Review of Biochemistry. Vol.X. 1941. About chemistry of Creatin.

Bomskov et Von Kaulla. — Klin. Wochenschrift. 1941, 1, 334.

Borsock et Dubnoff. — Journal of Biol. Chem. 1940, 134, 635.

Boucomont. — Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Le Cœur. 11029, p. 10-11.

Brinkhous et Warner. — American Journal of Pathology. 1941, 17, 81.

Browning. — The Vitamins. Bailliere-Tindall. 1931.

Bruger (M.). — Proceedings of the Society for experimental Biology and Medecine. 1945, 59, 56-57. Experimental Arteriosclerosis. VII. Effects of Vitamin E.

Buttlurini (U.). — Giornale di Clinica Medica (Parma) 1943, fasc. 6. Sinergismo d'azione delle vitamine A ed E sulla creatinuria fisiologica, de avitaminosi A, E, ed AE combinate.

— Klin. Wochenschrift. 4 Juillet 1943, N° 27. Die Vorbeugende und heilende Wirkung des Vitamins E, auf das klinische und histopathologische Bild der Diphterie.

— Ateneo Parmense. Vol. XV, fasc. 5, 43-44. Creatinuria e Vitamine.

Bicknell. — The Lancet. 1940.1.10.

De Candia. — Clinica Nuova. Oct.1945, T.I, N° 9-10-11, p.272, 273.

Dean et Kelman. — Science. Nov. 1942. New York.

Demole et Karrer. — Schw. Med. Woch. 1938, 33, 954. Synthèse et titration biologique de la vitamine E.

Donovan. — Lancet, 1940, 238.

Emerson et Evans. — Journal of Biol. Chemistry. 1936, 113, p. 319.

Emerson and Co. — Journal of Biological Chemistry. 1937, 122, 99-107. Chemistry of Vitamin E.

Emmerie et Engel. — Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas. 1939, 58, 253, 895. Dosage chimique de la vitamine E.

Fredericq. — VII. Problèmes Biologiques. 1927, physiologie du myocarde.

Fritz (J.). — Annual Review of Biochemistry. 1945, vol.XIV, p. 544-547.

Furter et Meyer. — Helv. Chim. Acta. 1939, 22, 240. Dosage de la vitamine E.

Gallavardin. — Rapport au 28e Congrès de Médecine. Nancy 1925.

Gautrelet. — Pratique de Physiologie. Masson 1931.

Gilman et Goodman. — Pharmacological Basis of Therapeutics, 1943. New York.

Goetisch, Marianne et Pappenheimer. — J. Nutr. 1941, 22, 463-476.

V. Gorka et Kokas. — Pflugers Arch. 1942, 246, 158. Uber Wirkung von E Avitaminose auf der Arbeitvermogen weisser Ratten.

Govea, Pond et Rosen. — Presse Médicale. Juillet 1946, N° 31, p. 458.

Gremels (H.). — Naunyn-Schmiedeberg, Archiv fur Experimentelle Pathologie und Pharmakologie 169, band 689.

Harris (P.C.) et Hickman. — Advances in Enzymology. Vol. 6, Tocophérol Inter-relationships. Nord Interscience Publishers Inc. New York.

Harris et K. Thiman. — Vitamins and hormons. Academical Press Publishers, New York 1945.

Heitz. — Archives des Maladies du Cœur, Juillet 1930, p.481. Commentaires sur les travaux de Levine (Boston) concernant la thrombose des coronaires.

Hickman. — Annual Review of Biochemistry. 1943. Vol.XII, p. 372 et 384.

Houssay. — Compte rendu Soc. Biol. Paris. 1935, 120, 496.

Hubbard, Hightower et Spies. — Am. Journal Med.Ass. 1940, N° 115, 292.

Jacobs (M.B.). — Chemistry and technology of foods and food products, Vol. I et II. Interscience Publishers, Inc. New York.

Jorpes (E.). — Biological Journal. CCLXXVI, p. 2097, 1934.

Jucker. — Hoppe Seylers Zeitschrift fur physiologische Chemie. 1936, p.78. Purinstickstoffgehalt der Organe der Ratte bei varierter Ernahrungsweise.

Karrer. — Helv. Chim. Acta. 1938, 21, 939, 1161. Dosage de la vitamine E.

Karrer et Reutschler. — Helv. Chim. Acta, 1941, 24, 302. Dosage de la vitamine E.

Katz et Mokottof. — Heart Journal. Sept. 1945, Vol.30, N° 3.

Kuhnau, Schrœder et Stepp. — Die Vitamine. 1944. Thieme. Stuttgart.

Kutchera et Richberger. — Wiener Klin. Woch. 1928, 5, 1.

Laemmer. — Presse Médicale. 1937. 1700.

Langeron. — Presse Médicale. 1936, 15 Janvier, p.91.

Lazarovich, Mara. — Arch. Schmiedeberg Exp., p.691.

Mackensie. — L'angine de poitrine. Alcan 1925.

Mangun et Myers. — Journal of Biological Chemistry, 1940. N° 132, p. 701.

Mangun et Myers. — Arch. Int. Med. Oct. 1946, Vol.78, N° 4.

Mattil. — Am. Journal Med. Ass. 1938, 110, 1831.

Menne (H.). — Zent. Bioch. 1943, 103, 273 et 1942, 273,269.

Meunier et Vinet. — Bull. Soc. Chim. Biol. 1942, 24, 365. Dosage chimique de la vitamine E.

Miller et Zelmer. — J. Biol. Chem. 1940, Vol. 132, 234.

Monceaux. — Vitamines et Hormones. Paris 1946.

Monnier. — Presse Médicale. 1941, 11, 1272.

Morris et Steward. — Science (New York) 1939, 11, 424.

Nava et Sposito. — Azione della vitamina E sul glicogeno epatico e cardiaco e sulle reserve energetiche muscolari. Rass. Fisio. 1942, 14, 251-261.

Philipopova et Tcherkess. — Archiv. of Exp. Path. 1925, 108, 365.

Pin (P.). — Etudes Chimiques et Physiologiques du Dicumarol. Thèse de Paris, 1946.

Plichet et Ravina. — Presse Médicale. 1940, 86, 87, p. 886.

Rein. — Physiologie, 1943.

Rose. — Annual Review of Biol. Chem. 1935, 4, 243.

Roth. — Vitamine und Hormone. 1943, 2, 159-185.

Russell (W.). — Ann. Review of Biol. Chem. 1943, Vol.XII, p. 372-384.

Schopfer. — Plants and Vitamins. 1943, Chronica Botanica and Co. New York.

Scudi. — Determinations of tocopherol. J.Bio.Chem. 1942, 146.1.

Schwartzmann. — (Odessa) Brit. Med. Journ. 10 Mai 1930. Traitement de l'angine de poitrine par l'extrait de muscle.

Schwarz. — Tocopherol als Leberschutzstoff. Hoppe Seylers Zeitschrift fur Phys. Chem. B. 280.1-2, p. 113.

Shute et Vogelsang. — Nature, 6 Juin 1946.

Shute. — Am. Journ. Med. Ass. 1937, 108, 1466. Chimie de la vitamine E.

Thomas. — Ann. Rev. Bio. Chem. 1938, vol.VII, p.211. Metabolism of creatin.

Varangot. — Etude de la teneur du sérum sanguin en vitamine E. Gynecol. et obstétrique, 1946-45, N° 1, p. 48.

Verzaer. — Zent. fur Vitaminforschung. 1939, 9, 142.

Vogt-Moeller. — Zent. fur Vitam. 1933, 2, 62.

Walser et Deglaude. — Electrographie clinique. Paris.

Wooley (D.W.). — Biological effects produced by a tocopherol quinone. J. Biol. Chem. 1945, 159, p.59.